

Kadar Lipid Peroksida pada Kehamilan Normotensi dan Preeklampsia

Erna Suparman

Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi

Manado

ABSTRAK

Preeklampsia menempati 5-15% komplikasi persalinan dan menyebabkan mortalitas dan morbiditas maternal dan perinatal yang tinggi. Stress oksidatif pada preeklampsia disebabkan oleh ketidakseimbangan oksidan dan anti-oksidan yang ditandai dengan peningkatan kadar lipid peroksida yang menyebabkan disfungsi endotel. Penelitian ini bertujuan mengukur kadar lipid peroksida pada kehamilan dengan preeklampsia. Penelitian ini merupakan penelitian cross-sectional dengan desain prospektif analitik korelatif. Penelitian ini berlangsung dari Desember 2008 hingga Januari 2009. Subjek penelitian adalah wanita dengan usia kehamilan 37 minggu atau lebih dan dilakukan pemeriksaan tekanan darah, kadar lipid peroksida dan proteinuria. Kadar lipid peroksida pada subjek dengan preeklampsia lebih tinggi (ringan: 0,419; berat: 0,718 dibandingkan kehamilan normotensi (0,182) Terdapat korelasi signifikan kadar lipid peroksida dengan derajat keparahan preeklampsia ($r_s = 0,926$, $p < 0,001$). Sebagai kesimpulan, Kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil dengan preeklampsia ringan dan wanita hamil dengan preeklampsia berat relatif lebih tinggi daripada kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang normotensi. (MOG 2012;20:65-71)

Kata kunci: lipid peroksida, normotensi, preeklampsia

ABSTRACT

Preeclampsia accounts for 5-15% of pregnancy complication and causes high maternal and perinatal mortality and morbidity. The oxidative stress state in preeclampsia is caused by oxidant and anti-oxidant imbalance marked with the increase of lipid peroxide that causes endothelial dysfunction. This research intends to measure the lipid peroxide level in preeclamptic pregnancy. This is an cross-sectional observational study with prospective analytic corelative design. The study was held from December 2008-January 2009. Subjects with 37 weeks pregnancy or more was done blood pressure and lipid peroxide level measurement also proteinurine. The lipid peroxide level in preeclamptic subjects is higher (mild: 0.419; severe:0.718) than in normotensive pregnancy (0.182) There's a significant correlation of lipid peroxide level with preeclampsia severity ($r_s = 0.926$, $p < 0.001$). In conclusion, Rate of lipid peroxide (MDA) in pregnant women with mild preeclampsia and pregnant women with severe preeclampsia is relatively higher than the rate of lipid peroxide (MDA) in normotensive pregnant women. (MOG 2012;20:65-71)

Keywords: lipid peroxide, normotension, preeclampsia

Correspondence: Erna Suparman, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, ernasuparman@yahoo.com

PENDAHULUAN

Hipertensi dalam kehamilan (HDK) atau preeklampsia sampai sekarang masih merupakan masalah kebidanan yang belum dapat dipecahkan dengan tuntas. Preeklampsia merupakan 5-15 % penyulit kehamilan dan merupakan salah satu dari tiga penyebab tertinggi mortalitas dan morbiditas maternal dan perinatal disamping perdarahan dan infeksi. Insiden preeklampsia menurut WHO (World Health Organization) adalah 0,5 % dari seluruh kehamilan. Ini berarti terjadi 700.000 kasus preeklampsia pertahun dan 43.000 diantaranya mengalami kematian. Di Indonesia, insiden preeklampsia yaitu 3,4-8,5 % dari seluruh kehamilan dengan angka kematian maternal sekitar 9,8-25 % dan angka kematian perinatal sekitar 7,7-60 %.^{1,2,3} Mengingat hal diatas

maka para ahli melakukan berbagai penelitian sebagai upaya untuk mencegah penyakit tersebut. Tetapi sampai saat ini belum ada satu metode yang efektif yang dapat mencegah ibu hamil terlepas dari risiko preeklampsia. Hal ini disebabkan karena etiologi dan patogenesisnya yang belum jelas.^{1,2,3,4}

Klasifikasi yang dipakai di Indonesia adalah berdasarkan *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* tahun 2001, ialah:³ Preeklampsia-eklampsia, superimposed preeklampsia, dan hipertensi gestasional. Preeklampsia adalah hipertensi yang timbul setelah kehamilan 20 minggu yang disertai dengan proteinuria. Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya preeklampsia, tetapi tidak satu pun

teori tersebut dianggap mutlak benar. Teori-teori tersebut antara lain adalah:³ teori kelainan vaskularisasi plasenta, teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel, teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin, teori adaptasi kardiovaskularori genetik, teori defisiensi gizi dan teori inflamasi. Namun saat ini dikenal ada empat hipotesis yang populer mengenai penyebab terjadinya preeklampsia yaitu *ischemic plasenta*, *very low density lipoprotein versus toxicity preventing activity*, maladaptasi imun dan *genetic imprinting*. Keempat hipotesis diatas saling berkaitan dan akhirnya invasi sel-sel trofoblas yang abnormal dan iskemik plasenta adalah titik temu dari fenomena preeklampsia.⁴

Pada penderita preeklampsia terjadi suatu keadaan yang dikenal sebagai "stres oksidatif " dimana terjadi gangguan keseimbangan antara oksidan dan anti oksidan yang ditandai dengan meningkatnya kadar lipid peroksida (oksidan/radikal bebas) disertai menurunnya aktivitas anti oksidan. Lipid peroksida sebagai oksidan/radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel, keadaan ini dapat mengakibatkan terganggunya fungsi endotel bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel yang disebut sebagai disfungsi endotel (*endothelial dysfunction*) sehingga memunculkan gejala-gejala klinik preeklampsia. Salah satu penanda terjadinya stres oksidatif pada penderita preeklampsia adalah meningkatnya kadar lipid peroksida.^{5,6,7,8,9} Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar lipid peroksida pada kehamilan normotensi dan preeklampsia.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif analitik korelatif dengan pendekatan *cross sectional observational*. Penelitian ini dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unsrat/ RSUD Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan RSUD. R.W.Monginsidi Manado bekerja sama dengan Laboratorium Prodia. Penelitian dimulai pada bulan Desember 2008 sampai akhir bulan Januari 2009. Populasi penelitian adalah semua wanita hamil aterm yang datang di kamar bersalin dan poliklinik Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unsrat/ RSUD Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan RSUD. R.W. Monginsidi Manado yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Sampel adalah bagian dari populasi yang dipilih terdiri dari dua kelompok yaitu kelompok wanita hamil aterm dengan preeklamsia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta kelompok kontrol yaitu wanita hamil aterm normotensi yang memenuhi kriteria inklusi dan

eksklusi. Kriteria inklusi adalah kehamilan 37-42 minggu, janin intra uterin tunggal hidup, wanita hamil dengan PER, wanita hamil normotensi, dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah tidak bersedia mengikuti penelitian, kehamilan < 37 minggu, hipertensi kronis, dan DM. Besar sampel 37 orang wanita hamil.

Setiap pasien yang akan diikutsertakan dalam penelitian ini disesuaikan dengan prinsip etika penelitian, yaitu setiap wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan diikutsertakan dalam penelitian ini akan dilakukan konseling terlebih dahulu dengan penjelasan maksud dan tujuan penelitian ini. Bila setuju, maka calon penelitian hams menandatangani surat persetujuan penelitian (*informed consent*). Penelitian ini dilakukan dengan persetujuan ijin dari Direktur dan Komisi Medik Etik RSUD Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Direktur RS. R.W. Monginsidi Manado, Kepala Bagian/ SMF, dan Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, dimana setelah proposal penelitian ini disetujui akan dilampirkan surat persetujuan dari Direktur/Komisi Medik RSUD. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Bagi calon subyek penelitian yang bersedia mengikuti penelitian ini diminta mengisi formulir protokol dan menandatangani formulir persetujuan (*informed consent*) yang telah tersedia.

Subyek penelitian kemudian akan diperiksa tekanan darahnya, darah rutin, lipid peroksida dan urin untuk menilai kadar proteinuria. Untuk pemeriksaan kadar lipid peroksida akan dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 5 ml, kemudian sampel darah akan dibawa ke laboratorium Prodia untuk disentrifuge dan kemudian disimpan dalam lemari pendingin dan kemudian akan dikirim ke laboratorium biokimia FK. Universitas Indonesia Jakarta. Pemeriksaan urin dilakukan secara kualitatif. Analisis data yang akan dipergunakan dalam penelitian ini yaitu analisis deskriptif untuk data karakteristik ibu dan analisis regresi logistik. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan program statistik SPSS for windows versi 16.00.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 47 wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dimana telah dilakukan penelitian terhadap 15 orang wanita hamil yang didiagnosis preeklampsia ringan (PER), 10 orang wanita hamil yang didiagnosis preeklampsia berat (PEB) dan 22 orang wanita hamil normotensi sebagai kelompok kontrol. Penelitian ini dimulai dari bulan Desember 2008 dan berakhir pada bulan Januari 2009 di

RSU. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan RS.R.W. Monginsidi Manado.

Ukuran sampel dihitung sehingga mencapai sampel minimal yang dapat dihitung secara statistik dan telah dilakukan penilaian karakteristik yang meliputi umur, paritas, umur kehamilan serta ada tidaknya hipertensi. Penelitian ini bersifat observasional bentuk analisis korelatif dengan rancangan potong lintang (*cross sectional study*). Populasi sasaran adalah wanita hamil > 37 minggu yang memenuhi kriteria penelitian. Semua wanita hamil ini sudah menyetujui untuk berpartisipasi dalam penelitian yaitu dengan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan lipid peroksida (MDA). Data yang diperoleh kemudian diolah dengan komputer melalui program SPSS for Windows version 15. Hasil yang diperoleh diuraikan dalam bentuk tabel.

Hipertensi dalam kehamilan (HDK) atau preeklampsia sampai sekarang masih merupakan masalah kebidanan yang belum dapat dipecahkan dengan tuntas. Preeklampsia merupakan 5-15% penyulit kehamilan dan merupakan salah satu dari tiga penyebab tertinggi mortalitas dan morbiditas maternal dan perinatal disamping perdarahan dan infeksi.

Insiden preeklampsia menurut WHO (World Health Organization) adalah 0,5% dari seluruh kehamilan. Ini berarti terjadi 70.000 kasus preeklampsia dan 43.000 diantaranya mengalami kematian. Di Indonesia, insiden preeklampsia yaitu pertahun dan 43.000 diantaranya mengalami kematian. Di Indonesia, insiden preeklampsia yaitu 3,4-8,5 % dari seluruh kehamilan dengan angka kematian maternal sekitar 9,8-25% dan angka kematian perinatal sekitar 7,7-60%.^{1,2,3}

Pada penderita preeklampsia terjadi suatu keadaan yang dikenal sebagai stress oksidatif dimana terjadi gangguan keseimbangan antara oksidan dan anti oksidan yang ditandai dengan meningkatnya kadar lipid peroksida (oksidan/radikal bebas) disertai menurunnya aktifitas anti oksidan. Lipid peroksida sebagai oksidan/ radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel, keadaan ini dapat mengakibatkan terganggunya fungsi endotel bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel yang disebut sebagai “disfungsi endotelial (*endothelial dysfunction*)” sehingga memunculkan gejala-gejala klinik preeklampsia. Salah satu penanda terjadinya stres oksidatif pada penderita preeklampsia adalah meningkatnya kadar lipid peroksida (MDA).⁵⁻⁹

Dari tabel 1 dapat kita lihat bahwa wanita hamil dengan PEB terbanyak pada usia >35 tahun sebanyak 4 kasus (40%) hal ini sesuai dengan kepustakaan yang

mengatakan bahwa salah satu faktor risiko terjadinya preeklampsia adalah pada umur yang ekstrim yaitu terlalu muda atau terlalu tua untuk umur kehamilan (< 18 tahun atau > 35 tahun).^{1,2,3,21,22}

Kepustakaan juga mengatakan bahwa primigravida merupakan salah satu faktor risiko lain untuk terjadinya preeklampsia, hal ini sesuai dengan data pada penelitian ini dimana didapatkan pada wanita hamil dengan PER terbanyak kasus gravida 1 sebanyak 6 kasus (42,9%). Hal ini dapat dijelaskan dengan melihat etiologi preeklampsia yang ditinjau dari sudut faktor imunologik antara ibu dan janin. Dikatakan pada kehamilan normal, respon imun tidak menolak adanya hasil konsepsi yang bersifat asing, hal ini disebabkan karena adanya human leukocyte antigen protein G (HLA-G) yang berperan penting dalam modulasi respons imun sehingga ibu tidak menolak hasil konsepsi (plasenta). Adanya HLA-G pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh *Natural Killer* (NK) ibu. Selain itu, adanya HLA-G akan mempermudah invasi trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu, disamping untuk menghadapi sel *Natural Killer*. Pada penderita preeklampsia terjadi penurunan ekspresi HLA-G dan hal ini akan menyebabkan terjadinya hambatan invasi trofoblas ke dalam desidua. Sebagaimana diketahui invasi trofoblas sangat penting agar jaringan desidua menjadi lunak dan gembur, sehingga memudahkan terjadinya dilatasi arteri spiralis, apabila hal ini tidak terjadi, maka aliran darah uteroplasenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemik plasenta dan hal ini akan mengakibatkan terjadinya preeklampsia.^{1,3,24}

Faktor risiko lain juga mengatakan preeklampsia sering terdapat pada primipara, hal ini juga sesuai dengan data yang diperoleh pada penelitian ini, dimana pada wanita hamil dengan PEB terdapat kasus terbanyak pada paritas 1 sebanyak 6 kasus (31,6%).^{1,2,3,21,22} Selama kehamilan, plasenta menjadi sumber utama oksidan dan sintesis anti oksidan endogen. Menurunnya kadar anti oksidan di plasenta ini dapat merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya abortus, pertumbuhan janin terhambat dan preeklampsia dan hal ini telah dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Siboe, Takuman-sang, et al.. Pada data yang diperoleh pada penelitian ini, dapat kita lihat jumlah abortus tidak meningkat pada wanita dengan PER ataupun PEB hal ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang ada.^{1,3,26,45}

Pada penelitian ini juga dapat kita lihat tidak ada perbedaan antara wanita hamil dengan normotensi, wanita hamil dengan PER dan wanita hamil dengan PEB berdasarkan distribusi menurut tingkat pendidikan dan pekerjaan ibu. Menurut kepustakaan salah satu penyebab tingginya angka kematian maternal yang disebabkan oleh komplikasi-komplikasi kehamilan,

persalinan dan nifas, umumnya mempunyai dua sebab pokok, yaitu masih kurangnya pengetahuan mengenai sebab-musabab dan penanggulangan komplikasi-komplikasi penting dalam kehamilan, persalinan dan

nifas serta kurangnya pengertian dan pengetahuan mengenai kesehatan reproduksi

Tabel 1. Karakteristik wanita hamil normotensi dan preeklampsia di RSUD Prof. Dr. R. D. Kandou dan RS R. W. Mongisidi

Variabel	Normotensi (n=22)		PER (n=15)		PEB (n=10)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kelompok Umur (Tahun)								
<19	2	50	2	50	0	0	4	100
20 -24	4	40	6	60	0	0	10	100
25 -29	6	50	3	25	3	25	12	100
30-34	5	45,5	3	27,3	3	27,3	11	100
> 35	5	50	1	10	4	40	10	100
Gravida								
1	7	50	6	42,9	1	7,1	14	100
2	7	50	4	28,6	3	21,4	14	100
3	5	41,7	3	25	4	33,3	12	100
4	2	40	1	20	2	40	5	100
5	1	50	1	50	0	0	2	100
Paritas								
Nulipara (0)	9	52,9	7	41,2	1	5,9	17	100
Multipara (1-3)	13	44,9	7	24,1	9	31,0	29	100
Grande multipara (≥4)	0	0	1	100	0	0	1	100
Abortus								
0	15	45,5	12	36,4	6	18,2	33	100
1	6	46,2	3	23,1	4	30,8	13	100
2	1	100	0	0	0	0	1	100
Pendidikan								
SD	1	16,5	5	83,5	0	0	6	100
SLTP	3	37,5	2	25	3	37,5	8	100
SLTA	14	51,8	7	26	6	22,2	27	100
S 1	4	67,5	1	16,5	1	16,5	6	100
Pekerjaan								
IRT	19	44,2	15	34,9	9	20,9	43	100
PNS	2	100	0	0	0	0	2	100
Swasta	1	50	0	0	1	50	2	100

Hasil penelitian yang telah dianalisis secara statistik kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang normotensi, wanita hamil yang PER dan wanita hamil yang PEB dimana didapatkan adanya perbedaan yang bermakna. Kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang PER dan wanita hamil yang PEB tampak relatif lebih tinggi daripada kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang normotensi, dan penemuan ini konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya. Dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Hubel CA et al. pada tahun 1995 didapatkan kadar lipid peroksida (MDA) meningkat sebesar 50% pada wanita hamil yang menderita preeklampsia. Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Pasaoglu H, et al. pada tahun 2003 dimana dari 40 wanita hamil yang menderita preeklampsia didapatkan kadar lipid peroksida (MDA) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Takacs P, Tug Niyazi, Patil SB, Gratacos E, Walsh SW, et al.. Hal ini menunjukkan peningkatan stress oksidatif yang terjadi pada tingkat sel pada subyek penelitian yang merupakan wanita hamil dengan preeklampsia baik PER maupun PEB. Hal ini menunjukkan hipotesis penelitian dapat diterima bahwa terdapat hubungan yang sangat bermakna kadar lipid peroksida (MDA) dengan derajat preeklampsia.^{12,15,46-49}

Hipertensi dalam kehamilan (HDK) atau preeklampsia dan eklampsia yang menjadi penyulit kehamilan sering dijumpai dan sampai saat ini masih merupakan salah satu penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas ibu dan janin dalam kehamilan, persalinan maupun nifas. Menurut the *National Center for Health Statistics* pada tahun 1998, hipertensi dalam kehamilan merupakan faktor risiko medis yang paling sering dijumpai. Mekanisme yang menjadi dasar etiologi dan patogenesis dari preeklampsia sampai saat ini masih belum jelas dan masih banyak didiskusikan. Tetapi sampai saat ini belum ada satu metode yang efektif yang dapat mencegah ibu hamil terlepas dari risiko preeklampsia. Teori baru mengenai etiologi preeklampsia yang sekarang ini sedang populer adalah teori mengenai iskemik plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel.^{1,2,3}

Pada kehamilan normal, terjadi “remodeling arteri spiralis” makanya arteri spiralis yang tadinya tebal dan muskularis menjadi lebih lebar berupa kantong yang elastis, bertahanan rendah dan alirannya menjadi cepat sehingga memungkinkan arus darah yang adekuat untuk memasokkan oksigen dan nutrisi bagi janin.^{1,2,3,36,37} Sedangkan pada preeklampsia terjadi kegagalan remodeling arteri spiralis yang mengakibatkan plasenta akan mengalami iskemia. Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan (radikal bebas). Oksidan atau radikal bebas adalah

senyawa penerima elektron atau atom/molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan. Salah satu oksidan penting yang dihasilkan plasenta iskemia adalah radikal hidroksil yang sangat toksis, khususnya terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi lipid peroksida. Lipid peroksida selain akan merusak membran sel, juga akan merusak nukleus dan protein sel endotel. Lipid peroksida sebagai oksidan/radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan merusak membran sel endotel.^{3,12,13,16} Akibat sel endotel terpapar terhadap lipid peroksida, maka terjadi kerusakan sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut disfungsi endotel.^{1,2,3,7}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berapa kadar lipid peroksida pada wanita hamil dengan normotensi dan preeklampsia dan hubungannya dengan derajat preeklampsia. Sesuai rumus, didapatkan besar sampel yang diperlukan adalah 37 orang. Dapat kita lihat dari hasil penelitian yang telah dianalisis secara statistik kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang normotensi, wanita hamil yang PER dan wanita hamil yang PEB didapatkan adanya perbedaan yang bermakna. Kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang PER dan wanita hamil yang PEB tampak relatif lebih tinggi daripada kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang normotensi, dan penemuan ini konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya dimana rata-rata kadar MDA wanita hamil dengan normotensi adalah 0,182 dan rata-rata kadar MDA pada wanita hamil dengan PER adalah 0,419, sedangkan rata-rata kadar MDA pada wanita hamil dengan PEB adalah 0,718. Hasil analisis koefisien korelasi Spearman yang menggambarkan hubungan antara kadar lipid peroksida (MDA) dan derajat preeklampsia diperoleh $r_s = 0,926$ dengan $p < 0,001$. Hasil ini menunjukkan bahwa ada hubungan yang sangat bermakna antara kadar lipid peroksida (MDA) dengan derajat preeklampsia ($p < 0,001$). Makin tinggi kadar lipid peroksida (MDA) pada seorang wanita hamil maka makin parah derajat preeklampsinya.

KESIMPULAN

Kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil dengan preeklampsia ringan dan wanita hamil dengan preeklampsia berat relatif lebih tinggi daripada kadar lipid peroksida (MDA) pada wanita hamil yang normotensi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG, Gant NF, Laveno KJ et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In : William Obstetric, 22 edition, New York : Mac Graw Hill, 2005 : 787-93.
2. Barton JR, Sibai BM. Preeklampsia. In : Manual of Obstetrics, 7 th edition, Texas : Lippincott Williams & Wilkins 2007 : 182-90.
3. Angsar MD. Hipertensi Dalam Kehamilan. Dalam : Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo, edisi keempat, Jakarta: P.T. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo 2008 : 530-61.
4. Dekker GA, Sibai B. Etiologi and Pathogenesis of Preeclampsia : Current Concepts. American Journal Obstetrics Gynecology, 1998; 179 : 1359-75.
5. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore. Antioxidant Activity and Lipid Peroxidation in Preeclampsia. J Chin Med Assoc 2007; 70(10) : 435-438.
6. Hung JH. Oxidative Stress and Antioksidant in Preeclampsia. J Chin Med Assoc 2007; 70(10).
7. Noori M, Savvidou M, Williams D. Endothelial Factors. In Pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007 : 121-37.
8. Raijmakers MTM, Poston L. The Role of Oxidative Stress In Pre-eclampsia. In Preeclampsia Etiology and Clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007: 121-37.
9. Nielsen F, Mikkelsen B, Nielsen JB, Andersen H, Grandjean P. Plasma Malondialdehyde as Biomarker for Oxidative Stress : Reference Interval and Effects of Life-Style Factors. Clinical Chemistry journal 1997.
10. Saifudin AB, Adrian G, Wiknyosastro GH, Wasposito D. Upaya Save Motherhood. Dalam Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, 2001. 3-9.
11. Noris M, Perico N, Remuzzi. Mechanisms of Disease: Pre-Eclampsia. www.nature.com/clinicalpractice/neph
12. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and Placental villous Core Production of Lipid Peroxide, Tromboxane, and Prostacyclin in Preeclampsia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1995.
13. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M, Van Assche FA. Trophoblast invasion in preeclampsia and other pregnancy disorders. In Pre-eclampsia Etiology and clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007 : 1-20.
14. Lyall F. Development of the utero-placental circulation: purported mechanism for cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsy. In pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007 : 20-36.
15. Hybel CA, Mc Laughlin MKA, Evans RWA, Haulth BAA, Sims CJA, Roberts JMA. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increase in preeclampsia, are positively correlated, and decreased within 48 hours post partum. American Journal Obstetrics Gynecology, 1996; 174 : 975-982.
16. Burton GJ, Hung TH, Eric. Placental Hypoxia, Hyperoxia and Ischemia Reperfusion Injury In Pre-eclampsia. In Pre-eclampsia Etiology and clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007 : 138-51.
17. Hubel CA. Dyslipidemia and Pre-eclampsia. In Pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007 : 164-82.
18. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyko KA, Ahotupa MO. Finding on Lipid Peroxidation and Antioxidant Function in Hypertensive Complication of Pregnancy. Br J obstet Gynecol 1993; 100 : 270-276.
19. Nakai A, Oya A, Kobe H, Asakura H, Yokota A, Koshino T, Araki T. Changes in Maternal Lipid Peroxidation Levels and Antioxidant Enzymatic Activities Before and After Delivery. J Nippon Med Sch 2000; 67 : 434-439.
20. Chamy VM, Lepe J, Catalan A, Retamal D, Escobar JA, Madrid EM. Oxidative Stress Is Closely Related to Clinical Severity Of Preeclampsia. J Biol Res 2006; 39 : 229-236.
21. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. American Journal Obstetrics Gynecology; 2000; 183; S1-22.
22. Kelompok Kerja Penyusunan Hipertensi dalam Kehamilan di Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal POGI. Pedoman Pengelolaan Hipertensi dalam Kehamilan di Indonesia, edisi 2; 2005; 1-27.
23. Scott J, Disai P, Hammond C, Spellacy W, Gordon J, Danforth. Buku saku Gangguan Hipertensi dalam Kehamilan dalam Obstetri dan Ginekologi, edisi 1, Koesoema H, penyunting; Widya Medika; 2002; 202-213.
24. Redman A, Sargent I. Immunological factors and placentation: implications for pre-eclampsia. In Pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007 : 103-120.
25. Haliwel B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. British Journal of Pharmacology, 2004; 142; 231-255.

26. Takumansang J, Warouw N, Rompas J. Perbandingan Kadar Antioksidan Superoksid dismutase antara Kehamilan Normotensi dan Pre-eclampsia. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado 2007.
27. Free radikal, antioxidant, aging and disease. Informasi laboratorium Prodia.
28. Perkins VA. Endogenous Antioxidant in Pregnancy and Preeclampsia. Australian and New Zealand Journal of Obstetric and Gynecology, 2006; 46;77-83.
29. Mayes P. Lipid dengan makna fisiologis yang penting. Dalam : Biokimia Harper, edisi 22. EGC; 1995; 163-177.
30. Robert M. Measurement of lipid peroxidation. PubMed; 1998;28(6);659-671.
31. Romero F, Morell F, Romero M, Jareno E, Romero B, Marin N, Roma J. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. Environmental Health Perspectives; 1998; 106; 1229-1234.
32. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation : its mechanism, measurement, and significance. Am J Clin Nutr, 1993; 57;715-725.
33. Venerlelie J. Placental Oxidative Stress in Preeclampsia. Thesis. Submitted in fulfillment of the requirements of the degree of doctor of philosophy. June 2005. Heart foundation Research Centre School of Medicine Science Griffith University.
34. Genbacev O, Joslin R, Damsky CH, Polliotti BM, Fisher SJ. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defect that occur in preeclampsia. Journal Clinical Investigation; 1996;97;540-550.
35. Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. American journal Obstetrics Gynecology, 1999; 181;718-724.
36. Dekker GA, Sibai BM. Pathophysiology of hypertensive disorders in pregnancy. In: Nigam SK, Sibai BM, Elkayam U, Galbraith RM, Sarto GE, editors. Principles and practice of therapy in pregnancy 2nd. Norwalk: Appleton and Lange; 1995; 845-852.
37. Norris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanism of Disease: Pre-eclampsia www.nature.com/clinical-practice/neph
38. Burton GJ, Hung TH, Eric. Placental Hypoxia, Hyperperoxia and Ischemia Reperfusion Injury in Pre-eclampsia. In Pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice, New York : Cambridge University Press 2007 : 138-51.
39. Hubel C. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Journal society for experimental biology and medicine; 1999;222-235.
40. Antioxidant. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/antioxidant>
41. Jeyabalan, Caritis SN. Antioxidant and the prevention of preeclampsia-Unsolved Issue. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/354/17/184>
42. Lang LH. Antioxidant during pregnancy may help prevent birth defects tied to alcohol. Available from: <http://www.unc.edu/news/archives/jun04/antioxidant061704.html>
43. Hoffman DS. Antioxidant tempol prevents preeclampsia, decrease fetal mortality in mice. Available from: <http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=40955>
44. Mamengko, Wagey FW, Sanger OGS. Efek pemberian alfa tokoferol pada wanita hamil dengan mean arterial pressure > 90 mmhg. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, 2004.
45. Siboe Y, Wagey F. Kadar antioksidan superoksid Dismutase Pada Abortus Spontan. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, 2008.
46. Gratacos E, Casals E, Deulofeu R, Cararach V, Pedro A, Fortuny A. Lipid peroxide and vitamin E patterns in pregnant women with different types of hypertension in pregnancy. American Journal Obstetrics Gynecology, 1998;178; 1072-1076.
47. Patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM. Correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2008; 23(1);45-48.
48. Tug N, Celik H, Cikim G, Ozcelik O, Ayar A. The correlation between plasma homocysteine and malondialdehyde levels in preeclampsia. Neuroendocrinology letters, 2003; 24(6); 445-448.
49. Pasaoglu H, Bulduk G, Agus E, Pasaoglu A, Onalan G. Nitric oxide, lipid peroxides, and uric acid levels in pre-eclampsia and eclampsia. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2004; 202; 87-92.